

头颈部肿瘤自适应放疗的研究进展

邵雨卉 综述 付杰 审校

上海交通大学附属第六人民医院肿瘤放疗科, 上海 200233

[摘要] 调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)是头颈部恶性肿瘤的重要治疗方法之一。但在IMRT过程中, 摆位误差、解剖结构的移位及变形、肿瘤退缩或进展及形状改变等, 可导致靶区和危及器官的照射剂量和体积出现“偏差”, 影响IMRT的精确性。图像引导的放射治疗(image-guided radiotherapy, IGRT)可部分纠正摆位误差, 从而提高放疗精度, 但不能解决非刚性误差以及解剖结构变化带来的剂量差异。自适应放射治疗(adaptive radiation therapy, ART)是在IMRT和IGRT基础上出现的新型放疗技术, 能修正IMRT和IGRT靶区和危及器官的偏差。通过患者图像、剂量等反馈信息对原治疗计划重新优化和调整, 这是一种基于反馈控制理论的治疗策略。其目的是使放射治疗更加精确化、个体化。

[关键词] 头颈部肿瘤; 自适应放疗; 图像引导放射治疗; 调强放射治疗; 再计划

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.12.012

中图分类号: R739.91 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)12-0951-05

Progress in research of adaptive radiation therapy for head and neck cancer SHAO Yu-hui, FU Jie (Department of Radiation Oncology, Six People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

Correspondence to: FU Jie E-mail: fujieqing@hotmail.com

[Abstract] Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is one of the most important techniques for the treatment of head and neck cancers. During IMRT, the accuracy of radiation dose delivery is limited by errors in patient treatment positioning, inter-treatment, and intra-treatment variation of organ position, size, and shape. Image-guided radiation therapy (IGRT) may partly correct these errors and further improve the radiation dose delivery. However, the dose deviation caused by internal organ motion or non-rigid motion cannot be simply solved by IGRT technique. Nowadays, adaptive radiation therapy (ART) has been introduced to minimize the negative effects of treatment position uncertainty which normally exist in either IMRT or IGRT, and to compensate the target coverage and clinical outcome. Based on the patient's pre-treatment images and relative information such as dose deviation, ART may provide a better strategy for online treatment. Under the help of ART technique, radiotherapy can be more accurate and more personalized.

[Key words] Head and neck cancer; Adaptive radiation therapy; Image-guided radiation therapy; Intensity-modulated radiotherapy; Replanning

调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)是头颈部恶性肿瘤的重要治疗方法之一。IMRT的实施是基于放疗前的模拟CT制定放疗计划, 忽略了患者在等待放疗的时间及整个放疗过程中解剖结构和位置的变化。这些变化包括摆位误差、解剖结构的移位及变形、肿瘤退缩或进展及形状改变、正常黏膜和腺体的改变

等^[1-4]。IMRT外放边界小, 靶区与危及器官之间剂量梯度陡, 这些变化可能会造成靶区遗漏或危及器官受照范围扩大, 从而导致疗效下降, 并发症增加。图像引导的放射治疗(image-guided radiotherapy, IGRT)在每日放疗前以照射体位获取二维或三维影像, 应用计算机软件对特定解剖区域或骨性标志融合对齐, 以纠正摆位误差, 从而提高放疗精度, 但不能解决非刚性误差以及解剖结构变化带来的剂量差异。

自适应放射治疗(adaptive radiation therapy,

ART)是一项最新发展的放射治疗技术。ART的概念是Yan等^[5]于1997年正式提出的。它是基于在线影像位置校正和自适应计划的个体化放射治疗,通过实时三维影像、在线位置校正、靶区重建、计划评估和再计划等手段来实现。它根据治疗过程中图像数据、累积剂量等反馈信息了解患者各种情况的变化,分析靶区及危及器官实际解剖形状和剂量与原始治疗计划之间的差异,从而对后续治疗方案及时进行相应调整,使放射治疗更加精确化、个体化。ART能修正IMRT和IGRT靶区和危及器官的偏差^[6-11],最有可能解决目前放疗中存在的问题^[12-13]。

1 非刚性位置误差及其对剂量的影响

虽然头颈部肿瘤在放疗中普遍采用面膜固定,但还是不可避免存在位置误差。Den等^[14]共采集了28例患者摆位后的1 013幅千伏级锥形束CT(cone-beam CT, CBCT)图像,发现在分次照射间的摆位存在平移误差,左右、前后和头脚方向摆位误差分别为(1.4±1.4)mm、(1.7±1.9)mm和(1.8±2.1)mm。因为现代放疗技术,特别是IMRT靶区与危及器官之间剂量梯度较陡,位置误差可造成靶区和危及器官剂量分布的变化。IGRT在每日放疗前以照射体位获取二维或三维影像以减小摆位误差,提高放疗精确性。位置误差校正,包括离线和在线两种方法。离线校正仅仅能改善系统误差。在线校正同时可以降低位置的系统和随机误差。De Boer等^[15]报道了31例头颈部肿瘤,使用离线校正将系统误差从1.6~2.1 mm降低到1.1~1.2 mm,但是随机误差仍为1.4~1.6 mm。Wang等^[16]报道了应用CBCT在鼻咽癌IMRT中在线校正系统和随机误差,应用在线校正以后,计划靶区(planning target volume, PTV)外放边界从5~6 mm可以缩小到3 mm,脑干和脊髓最大剂量减少了10 Gy,91%患者腮腺平均剂量降低了7.8~8.5 Gy,有效地避免了正常组织损伤。虽然IGRT最大程度减少了三维影像上的刚性误差,但人体并不是刚性结构,器官之间存在相对运动,患者非自主活动及

颈椎的复杂运动导致位置误差,仅仅通过位置配准难以彻底解决。Ahn等^[17]研究了23例头颈部肿瘤患者,患者按计划在第11、22和33次放疗前重新接受CT扫描,并与原计划CT配准。结果表明相对于颅骨、下颌骨及颈椎存在半独立旋转和平移运动。通过矢量位移测量,位置变化最大的是下颌骨及下段颈椎。Van Kranen等^[18]对38例CBCT离线配准后头颈部肿瘤剩余摆位误差进行分析,每个方向剩余系统误差<1.2 mm,随机误差<1.5 mm。局部摆位误差更大,系统误差1.1~3.4 mm,随机误差1.3~2.5 mm。系统变形范围从C1-C3参考点附近的0.4 mm到喉的3.8 mm,随机变形范围为0.5~3.6 mm。

2 解剖变化及其对剂量的影响

在头颈部肿瘤的放射治疗过程中,患者一般均会出现明显解剖学变化,包括肿瘤和危及器官的容积改变、软组织水肿及体重减轻引起的解剖位置移动^[19]。Barker等^[3]研究显示头颈部肿瘤大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)每次放疗容积平均缩小1.8%,到最后1次放疗时肿瘤容积平均缩小可达治疗前容积的69.5%,且肿瘤的退缩往往是不对称的,到治疗结束时,GTV中心平均位移3.3 mm。Han等^[20]的研究表明腮腺容积在治疗期间同样缩小,可由20.5 cm³缩小至13.2 cm³,平均每次放疗缩小0.21 cm³(1.1%),平均每周4.9%。双侧腮腺位置在治疗期间内移,到治疗结束时中心平均位移达3.1 mm^[3]。下颌下腺容积缩小11%~20%,中心向上后内移4 mm^[7,10]。Castadot等^[9]研究显示治疗5周后肿瘤GTV外移1.4 mm,淋巴结GTV内移0.9 mm,淋巴结临床靶区(clinical target volume, CTV)内移1.8 mm,同侧腮腺内移3.4 mm。几乎所有的患者在治疗期间体重减轻,Barker等^[3]研究表明,治疗期间平均体重变化-7.1%。

解剖学变化导致靶区和正常组织器官实际受照剂量与放疗计划之间的差异可达15%^[21],这会降低疗效和加重正常组织器官的不良反应。多项研究显示,头颈部肿瘤实际受照剂量

靶区93%下降,腮腺平均剂量可超限10 Gy,达到32.7 Gy,腮腺26 Gy超限,左、右腮腺分别超过3.5%~5.2%和0.3%~4.7%,下颌骨剂量超过60 Gy^[22-23]。这些研究都一致性表明头颈部肿瘤在IMRT过程中解剖学变化可致靶区剂量下降和危及器官剂量超限。特别是腮腺内移至高剂量区,导致其受照剂量明显高于计划剂量^[24]。如果不进行重新计划,将会导致严重的正常组织并发症,并增加肿瘤复发或未控的风险。

3 ART研究进展

ART采用实时三维影像数据在线位置校正,降低随机误差和系统误差以提高照射精度,同时通过剂量三维重建评估患者实际照射剂量,从而可以补偿靶区剂量和(或)降低危及器官剂量,进一步改善患者的治疗效果,减少并发症,实现治疗个体化^[7]。根据ART的实现方式,分为在线ART和离线ART。在线ART是在每一次治疗前实时获得三维影像等反馈信息,进行实时修改、优化治疗计划,并按照修改后的计划实施该次治疗。在线ART在提供更精确治疗的同时,也大大增加了医务人员的工作量和患者的治疗时间。离线ART是指采用一个治疗节点的CT图像、剂量等反馈信息,修改、优化治疗计划供以后的治疗使用。因为头颈部肿瘤在放疗中的解剖变化多是逐渐出现的,目前大多数研究应用离线ART技术评估头颈部肿瘤放疗中位置误差和解剖变化对剂量的影响。

Rebinder等^[25]发现在放疗中期修改计划1次,且CTV到PTV边界缩至3 mm时,既能完全覆盖GTV和CTV,又能降低脊髓最大剂量0~3 Gy,降低腮腺平均剂量0~15 Gy。Wang等^[26]为28例鼻咽癌患者在第25次放疗前重新定位行计划设计发现,与未修订的计划相比较,CTV照射剂量增加了 $4.91\% \pm 10.89\%$,差异有统计学意义($P=0.024$)。同时脊髓的最大剂量、左腮腺的平均剂量和右腮腺的 V_{30} 分别减少了 $(5.00 \pm 9.23)\text{Gy}$ ($P=0.008$)、 $(4.23 \pm 10.03)\text{Gy}$ ($P=0.034$)和 $11.47\% \pm 18.89\%$ ($P=0.003$)。Hansen等^[27]以13例局部晚期头

颈部肿瘤为研究对象,在放疗第19次时重新行计划设计,发现新计划改善了靶区的D99、D95、V93,92%的患者重新计划后95%的GTV和CTV受量分别增加了0.8~6.3 Gy和0.2~7.4 Gy,所有患者的脊髓最大剂量均减少(0.2~15.4 Gy, $P=0.003$),85%患者脑干的最大剂量减少(0.6~8.1 Gy, $P=0.007$),证实在放疗过程中及时调整治疗计划,不但可减少危及器官的剂量,而且能提高靶区剂量。

Schwartz等^[28]前瞻性研究了22个局部晚期口咽癌患者,所有患者均接受1次重新计划;8例患者接受2次重新计划。结果重新计划1次较IGRT降低对侧腮腺平均剂量0.6 Gy(2.8%, $P=0.003$),降低同侧腮腺平均剂量1.3 Gy(3.9%, $P=0.002$)。重新计划2次进一步降低对侧腮腺平均剂量0.8 Gy(3.8%, $P=0.026$),降低同侧腮腺平均剂量4.1 Gy(9%, $P=0.001$)。研究表明,头颈部肿瘤的ART比IMRT更能改善剂量分布。IGRT如果采用传统PTV外放数据并不能改善剂量分布。在一个适当的时机实施再计划大多数可改善剂量分布。ART的临床结果有待进一步研究。由于额外的员工负担和相关的成本,仍然需要评估哪些患者可能从ART中受益。

基于最近发展的在线实时三维图像配准、在线实时位置校正及在线实时剂量优化等技术,建立头颈部肿瘤ART临床新技术,实现个体化自适应治疗,克服常规IMRT技术存在的弊端,缩小非刚性摆位误差,提高治疗精度,避免正常组织超量和靶区剂量不足,从而提高疗效,降低并发症是可行的^[29-30]。

4 ART的展望

虽然ART能够提供更精确的治疗,但也大大增加了医务人员的工作量和患者的治疗时间。在线ART过程包括三维图像的获取、配准、靶区勾画、调强参数的修改及计划的制定。这些复杂的步骤需要在患者摆位固定至放疗前的时间内完成,头颈部肿瘤的人工靶区勾画和计划重新制定较为耗时,这将大大延长患者摆位后的等待时间,极有可能产生新的位置

误差,增加了在线ART的实施困难。目前,正在研究的在线配准及靶区自动勾画技术,大大缩短了在线靶区勾画的时间,使在线ART的常规开展成为可能。再计划也是耗时的过程。为了ART的广泛开展,通过有效的自动计划技术降低工作量和耗费的时间是必须的。目前已在开展自动计划的研究,显示全过程耗时可以控制在5~8 min^[31]。同样,靶区自动勾画和自动计划也能减少离线ART的工作量。

ART放疗技术的临床应用尚未广泛开展。多项研究结果提示头颈部肿瘤IMRT再次计划的必要性,并给出了不同的解决方案,包括再次计划的时机及频率^[7,26,32]。目前,尚需进一步开展相关的前瞻性研究,以明确ART在头颈部肿瘤中应用的具体程序。另外,ART暂时不能解决头颈部肿瘤单次照射中的位置误差和解剖结构改变对剂量的影响。例如患者卧位时,吞咽动作频率为0.5~1次/min,咽喉部位移最大可达到20~25 mm^[33]。如此高频率大幅度的位移,有可能改变预期剂量分布,从而影响治疗效果。

实时三维影像设备出现后,靶区重建,计划评估,实时再计划使得ART可能成为新的治疗标准和最终取代经典治疗计划的日常临床实践。ART的适应证、具体操作程序、安全性和临床疗效需要多中心III期临床试验进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] DONALDSON S S, LENON R A. Alterations of nutritional status: impact of chemotherapy and radiation therapy [J]. *Cancer*, 1979, 43(5 Suppl): 2036-2052.
- [2] CHENCHARICK J D, MOSSMAN K L. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer [J]. *Cancer*, 1983, 51: 811-815.
- [3] BARKER J L J R, GARDE A S, ANG K K, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(4): 960-970.
- [4] VAN HERK M. Errors and margins in radiotherapy [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2004, 14(1): 52-64.
- [5] YAN D, LOCKMAN D, BRABBINS D, et al. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(1): 289-302.
- [6] WU Q, CHI Y, CHEN P Y, et al. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3): 924-932.
- [7] SCHWARTZ D L, GARDEN A S, THOMAS J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): 986-993.
- [8] HANSEN E K, BUCCI M K, QUIVEY J M, et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2): 355-362.
- [9] CASTADOT P, LEE J A, GEETS X, et al. Adaptive radiotherapy of head and neck cancer [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2010, 20(2): 84-93.
- [10] LOO H, FAIRFOUL J, CHAKRABARTI A, et al. Tumour shrinkage and contour change during radiotherapy increase the dose to organs at risk but not the target volumes for head and neck cancer patients treated on the Tomo Therapy HiArtTM system [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2011, 23(1): 40-47.
- [11] CAPLE L, MACKENZIE M, FIELD C, et al. Adaptive radiotherapy using helical tomotherapy for head and neck cancer in definitive and postoperative settings: initial results [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012, 24(3): 208-215.
- [12] GRÉGOIRE V, JERAJ R, LEE J A, et al. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7): e292-e300.
- [13] SCHWARTZ D L. Current progress in adaptive radiation therapy for head and neck cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(2): 139-147.
- [14] DEN R B, DOEMER A, KUBICEK G, et al. Daily image guidance with cone-beam computed tomography for head-and-neck cancer intensity-modulated radiotherapy: a prospective study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(5): 1353-1359.
- [15] DE BOER H C, VAN SÖRNSEN DE KOSTE J R, CREUTZBERG C L, et al. Electronic portal image assisted reduction of systematic set-up errors in head and neck irradiation [J]. *Radiother Oncol*, 2001, 61(3): 299-308.
- [16] WANG J, BAI S, CHEN N, et al. The clinical feasibility and effect of online cone beam computer tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 90(2): 221-227.
- [17] AHN P H, AHN A I, LEE C J, et al. Random positional variation among the skull, mandible, and cervical spine with treatment progression during head-and-neck radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(2): 626-633.
- [18] VAN KRANEN S, VAN BEEK S, RASCH C, et al. Setup uncertainties of anatomical sub-regions in head-and-neck cancer patients after offline CBCT guidance [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(5): 1566-1573.

- [19] DUMA M N, KAMPFER S, SCHUSTER T, et al. Adaptive radiotherapy for soft tissue changes during helical tomotherapy for head and neck cancer [J] . *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(3): 243–247.
- [20] HAN C, CHEN Y J, LIU A, et al. Actual dose variation of parotid glands and spinal cord for nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(4): 1256–1262.
- [21] LEE C, LANGEN K M, LU W, et al. Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(5): 1563–1571.
- [22] O'DANIEL J C, GARDEN A S, SCHWARTZ D L, et al. Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get? [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(4): 1290–1296.
- [23] ROBAR J L, DAY A, CLANCEY J, et al. Spatial and dosimetric variability of organs at risk in head-and-neck intensity-modulated radiotherapy [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4): 1121–1130.
- [24] BELTRAN M, RAMOS M, ROVIRA J J, et al. Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head-and-neck cancer [J] . *J Appl Clin Med Phys*, 2012, 13(6): 3723.
- [25] REBINDER H, LUNDIN A, SHAPER M, et al. Can PTV margins for head-and-neck cancer be reduced based on a single adaptive replanning event? [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(suppl 1): 101.
- [26] WANG W, YANG H, HU W, et al. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(2): 617–621.
- [27] HANSEN E K, BUCCI M K, QUIVEY J M, et al. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2): 355–362.
- [28] SCHWARTZ D L, GARDEN A S, SHAH S J, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer—dosimetric results from a prospective clinical trial [J] . *Radiother Oncol*, 2013, 106(1): 80–84.
- [29] HEUKELOM J, HAMMING O, BARTELINK H, et al. Adaptive and innovative Radiation Treatment FOR improving Cancer treatment outcome (ARTFORCE); a randomized controlled phase II trial for individualized treatment of head and neck cancer [J] . *BMC Cancer*, 2013, 13: 84.
- [30] NISHI T, NISHIMURA Y, SHIBATA T, et al. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer [J] . *Radiother Oncol*, 2013, 106(1): 85–89.
- [31] AHUNBAY E E, PENG C, GODLEY A, et al. An on-line replanning method for head and neck adaptive radiotherapy [J] . *Med Phys*, 2009, 36(10): 4776–4790.
- [32] ZHAO L, WAN Q, ZHOU Y, et al. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J] . *Radiother Oncol*, 2011, 98(1): 23–27.
- [33] COOK I J, DODDS W J, DANTAS R O, et al. Opening mechanisms of the human upper esophageal sphincter [J] . *Am J Physiol*, 1989, 257(5 Pt 1): G748–G759.

(收稿日期: 2014-06-17 修回日期: 2014-07-23)